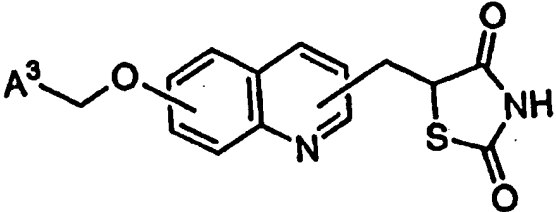
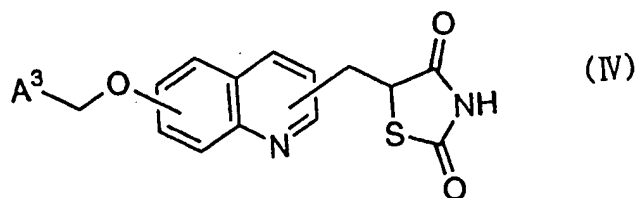




## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 31/19, 31/195, 31/38, 31/42, 31/425, 31/47</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/20871</p> <p>(43) 国際公開日 1998年5月22日(22.05.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/04051</p> <p>(22) 国際出願日 1997年11月7日(07.11.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/312770      1996年11月8日(08.11.96)      JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本ケミファ株式会社 (NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD)[JP/JP] 〒101 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 増井誠一郎(MASUI, Seiichiro)[JP/JP] 〒362 埼玉県上尾市中妻4丁目6-21 Saitama, (JP) 仲野善久(NAKANO, Yoshihisa)[JP/JP] 〒236 神奈川県横浜市中区金沢区六浦町1950-49 1-106 Kanagawa, (JP)</p>		<p>(81) 指定国      US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title:    VISCERAL FAT LOWERING AGENT</p> <p>(54)発明の名称    内臓脂肪減少剤</p> <div style="text-align: center;">  <p>(IV)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>A visceral fat lowering agent, a visceral fat accumulation inhibitor, and a body fat distribution improver, each comprising as the active ingredient a thiazolidine derivative represented by formula (IV) wherein A<sup>3</sup> represents an optionally substituted phenyl or oxazolyl group.</p>		

本発明は、次の一般式 (IV)



(式中、A³は置換基を有していても良いフェニルまたはオキサゾリルを表す。)

で表されるチアゾリジン誘導体を有効成分として含有する内臓脂肪減少剤、内臓脂肪の蓄積抑制剤及び体脂肪分布改善剤に関する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SN	セネガル
AM	アルメニア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AT	オーストリア	GB	英国	LV	ラトヴィア	TD	チャード
AU	オーストラリア	GE	グルジア	MC	モナコ	TG	トーゴ
AZ	アゼルバイジャン	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GM	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BB	ババルバドス	GN	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア共和国	TR	トルコ
BE	ベルギー	GW	ギニア・ビサウ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
BF	ブルキナ・ファソ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
BG	ブルガリア	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
BJ	ベナン	IL	イスラエル	MW	モザンビーク	US	米国
BR	ブラジル	IT	イタリア	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
BY	ベラルーシ	IS	アイスランド	NE	ニジェール	VN	ベトナム
CA	カナダ	JP	日本	NL	オランダ	WU	ウイグル
CC	中央アフリカ共和国	KE	ケニア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラヴィア
CG	コンゴ	KR	韓国	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CH	スイス	KP	北朝鮮	PL	ポーランド		
CI	コートジボワール	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル		
CM	カメルーン	LC	セント・ルシア	RO	ルーマニア		
CN	中国	LI	リベリア	RU	ロシア		
CU	キューバ	LR	リベリア	SE	スウェーデン		
CY	キプロス	LS	レソト	SG	シンガポール		
CZ	チェコ			SI	スロベニア		
DE	ドイツ			SK	スロバキア		
DK	デンマーク			SL	シエラレオネ		
EE	エストニア						
ES	スペイン						

## 明 細 書

## 内臓脂肪減少剤

## 〔技術分野〕

本発明は高血圧、糖尿病、高脂血症ひいては動脈硬化性疾患の基礎病態として広く認識されつつある内臓脂肪の蓄積を抑制し、内臓脂肪を減少させ、あるいは体脂肪分布を改善させる医薬組成物に関し、詳細にはチアゾリジン又はオキサゾリジン誘導体を有効成分として含有する内臓脂肪減少剤、内臓脂肪の蓄積抑制剤及び体脂肪分布改善剤に関する。

## 〔背景技術〕

体脂肪分布と病態の関係は近年研究が進められており、特に腸間膜、大網に存在する脂肪である腹腔内臓脂肪の蓄積は肥満者のみならず、非肥満者においても糖負荷時の血糖値や血清コレステロール、トリグリセリド値と正相関を示し、さらに収縮期血圧、拡張期血圧とも正相関し、糖尿病、高脂血症、高血圧などの疾患の極めて頻度の高い基礎病態であることが示されている。(Fujioka, S., et al.: Metabolism 36:54-59, 1987; Matsuzawa, Y., et al.: Progress in Obesity Research, p309-312, 1990)。従って内臓脂肪を減少させ、内臓脂肪の蓄積を抑制し、体脂肪分布を改善することは内臓脂肪蓄積によってもたらされ、影響をうける種々の病態の治療及び予防を可能にすると考えられる。(例えば、Bray, G. A., Obesity Research, 3, Suppl. 4, 425S-434S, 1995)。

現在、体脂肪減少の手段としては運動療法、食事療法、行動療法そして薬物療法が用いられている。このうち薬物療法については中枢性に食欲を抑制する薬剤が開発され、その他にも $\beta_3$ アドレナリン受容体刺激薬や消化管からの脂肪吸収の抑制薬などが試みられている。しかし、これらいわゆる抗肥満薬においては内臓

脂肪減少に対する有効性は確認されておらず、内臓脂肪の減少をもたらす有効な薬物療法は現在まで確立していない。

また、体脂肪分布とインスリン抵抗性との関連についても現在盛んに議論されており、インスリン抵抗性のかなりの部分を内臓脂肪蓄積により説明できると考えられている。即ち、内臓脂肪蓄積によってもたらされる症候群は、内臓脂肪の蓄積を上流にしてインスリン抵抗性を中間に介し、あるいはこれと独立してもたらされるものと認識されつつある。

ところでインスリン抵抗性改善作用を有するチアゾリジン誘導体が血糖降下剤や血中脂質低下剤として有用であることは知られている。（特開昭61-267580、特開昭60-51189、WO96/12719）

このチアゾリジン誘導体のいくつかは摂食量を増加させ、体重増加作用を有することが報告され、またチアゾリジン誘導体の脂肪組織に対する効果としては齧歯類において褐色脂肪組織の増加をもたらすこと、*in vitro*においては前脂肪細胞を脂肪細胞へ分化する作用を有すること等が報告され、インスリン抵抗性改善作用を有するチアゾリジン誘導体は体脂肪量をむしろ増加させるとの認識が一般的である。

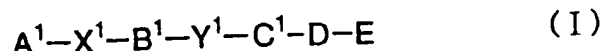
従って、内臓脂肪蓄積とインスリン抵抗性の関係が論じられているにもかかわらず、上述した理由などからインスリン抵抗性改善剤の内臓脂肪減少剤としての開発がなされてこなかった。

#### [発明の開示]

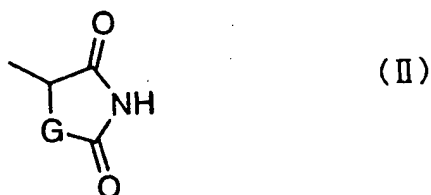
本発明者らは、インスリン抵抗性改善作用を有するチアゾリジン及びオキサゾリジン誘導体に関して鋭意研究を行った結果、意外にもこれらの化合物が内臓脂肪の蓄積抑制作用、内臓脂肪の減少作用及び体脂肪分布の改善作用を有することを見出し本発明を完成した。即ち、本発明の目的はチアゾリジン又はオキサゾ

リジン誘導体を有効成分として含有する内臓脂肪減少剤、内臓脂肪の蓄積抑制剤及び体脂肪分布改善剤を提供することにある。

即ち、本発明は次の一般式（I）、



（式中、 $A^1$ は置換基を有していても良いシクロアルキル、アリール又は複素環を表し、 $X^1$ は結合手、酸素原子、硫黄原子又は $N(R^1)$ を表し、ここで $R^1$ は水素原子、アルキル又はアラルキルを表し、 $B^1$ は置換基を有していても良いアルキレン鎖を表し、 $Y^1$ は結合手、酸素原子、硫黄原子又は $N(R^2)$ を表し、ここで $R^2$ は水素原子、アルキル又はアラルキルを表し、 $C^1$ は置換基を有していても良い二価のアリール、単環式不飽和炭化水素又は複素環を表し、 $D$ は置換基を有していても良いアルキレン鎖を表し、そして $E$ はカルボン酸、その等価体または次の一般式（II）、



で表される複素環を表す。ここで、 $G$ は酸素原子又は硫黄原子を表す。）

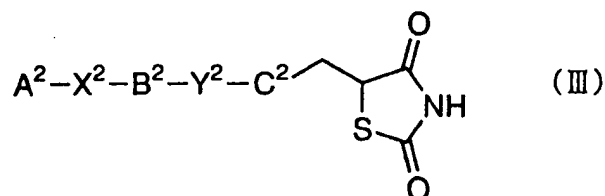
で表される化合物を有効成分として含有する内臓脂肪減少剤に関する。

また、本発明は上記一般式（I）で表される化合物を有効成分として含有する内臓脂肪の蓄積抑制剤に関する。

さらにまた、本発明は上記一般式（I）で表される化合物を有効成分として含有する体脂肪分布改善剤に関する。

[発明を実施するための最良の形態]

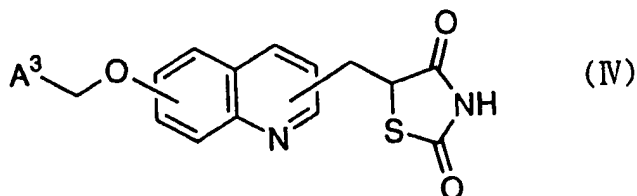
本発明の内臓脂肪減少剤、内臓脂肪の蓄積抑制剤及び体脂肪分布改善剤で、有効成分である上記一般式 (I) で表される化合物としては、次の一般式 (III)、



(式中、 $A^2$ は置換基を有していても良いフェニル、ピリジル、オキサゾリル又はクロマニルを表し、 $X^2$ は結合手又はN( $R^3$ )を表し、ここで $R^3$ は水素原子、アルキル又はアラルキルを表し、 $B^2$ は置換基を有していても良いアルキレン鎖を表し、 $Y^2$ は結合手又は酸素原子を表し、そして $C^2$ は置換基を有していても良いベンゼン環、キノリン環、インドール環又はベンゾチオフェン環を表す。)

で表されるチアゾリジン誘導体が好ましい。

本発明の内臓脂肪減少剤、内臓脂肪の蓄積抑制剤及び体脂肪分布改善剤で、有効成分である上記一般式 (I) で表される化合物又は一般式 (III) で表されるチアゾリジン誘導体としては、特に5-[4-[(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イル)メトキシ]ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオン、5-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオン、5-[4-[2-(メチル-2-ピリジルアミノ)エトキシ]ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオン、または次の一般式 (IV)、



(式中、 $A^3$ は置換基を有していても良いフェニルまたはオキサゾリルを表す。)で表されるチアゾリジン誘導体が好ましい。

さらにまた、本発明の内臓脂肪減少剤、内臓脂肪の蓄積抑制剤及び体脂肪分布改善剤で、有効成分である上記一般式 (IV) で表されるチアゾリジン誘導体としては、特に 5 - [ (7 - ベンジルオキシ - 3 - キノリル) メチル ] - 2, 4 - チアゾリジンジオンが好ましい。

次に、上記一般式 (I) で表される化合物において、記号で表された基のそれぞれの具体例を示す。

$A^1$ としては置換基を有していても良いシクロヘキシル等の 5 ~ 7 員環のシクロアルキル、フェニル、ナフチル等のアリール又はピリジル、オキサゾリル、フリル、チエニルあるいはイミダゾリル等の環形成原子が 1 ~ 2 個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子と残りの炭素原子からなる 5 ~ 8 員環の複素環が挙げられる。また複素環は、さらにベンゼン環などと縮合したベンズオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、クロマニル又はイミダゾリルでも良い。

置換基としては、メチル、エチル、プロピル又はイソプロピル等の炭素数 1 ~ 6 のアルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ又はイソプロポキシ等の炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、フッ素原子、塩素原子等のハロゲン原子、クロロメチル、トリフルオロメチル等の 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 6 のアルキル、クロロメトキシ、トリフルオロメトキシ等の 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、水酸基、ニトロ、アミノ、フェニル、チエニル、フリル、チアゾリル又はピリジルが挙げられる。

$X^1$ は結合手、酸素原子、硫黄原子又は  $N(R^1)$  であり、ここで  $R^1$ としては水素原子、メチル、エチル、プロピル又はイソプロピル等の炭素数 1 ~ 6 のアルキル又はベンジルあるいはフェネチル等のアルキル部分の炭素数が 1 ~ 4 であるアラルキルが挙げられる。

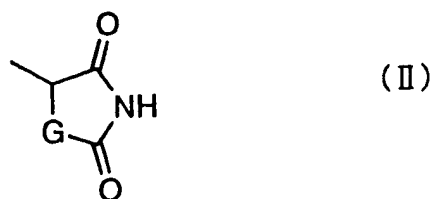
B<sup>1</sup>としては、メチル、エチル、プロピル又はイソプロピル等の炭素数1～6のアルキル、ベンジル又はフェネチル等のアルキル部分の炭素数が1～4であるアラキル、水酸基、オキソを置換基を有していても良い炭素数1～4のアルキレン鎖が挙げられる。

Y<sup>1</sup>は結合手、酸素原子、硫黄原子又はN(R<sup>2</sup>)であり、ここでR<sup>2</sup>としては水素原子、メチル、エチル、プロピル又はイソプロピル等の炭素数1～6のアルキルあるいはベンジル又はフェネチル等のアルキル部分の炭素数が1～4であるアラキルが挙げられる。

C<sup>1</sup>としては置換基を有していてもフェニル等のアリール、1,3-シクロヘキサジエン等の単環式不飽和炭化水素又はベンゾフラン環、クロマニル環、キノリン環、インドール環又はベンゾチオフェン環等の複素環が挙げられる。ここで置換基としては、A<sup>1</sup>で述べたものと同じものが挙げられる。

Dとしてはメチル、エチル、プロピル又はイソプロピル等の炭素数1～6のアルキル、ベンジル又はフェネチル等のアルキル部分の炭素数が1～4であるアラキルを置換基を有していても良い炭素数1～4のアルキレン鎖が挙げられる。またアルキレン鎖の一部が不飽和結合を有していても良い。

Eとしてはカルボン酸、ニトリル、エステル等のカルボン酸等価体または次の一般式(II)、



(式中、Gは前記と同じ。)



で表される複素環基が挙げられる。

次に、上記一般式 (III) で表されるチアゾリジン誘導体において、記号で表された基のそれぞれの具体例を示す。

$A^2$ は置換基を有していても良いフェニル、ピリジル、オキサゾリル又はクロマニルであり、そして置換基としては上記一般式 (I) の  $A^1$  で述べたものと同じものが挙げられる。好ましい置換基としては、メチル、エチル、プロピル又はイソプロピル等の炭素数 1～6 のアルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ又はイソプロポキシ等の炭素数 1～6 のアルコキシ、トリフルオロメチル等の 1～3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1～6 のアルキル、トリフルオロメトキシ等の 1～3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1～6 のアルコキシ、水酸基、フェニルが挙げられる。

$X^2$ は結合手又は  $N(R^3)$  であり、ここで  $R^3$  としては水素原子、メチル、エチル、プロピル又はイソプロピル等の炭素数 1～6 のアルキル、ベンジルあるいはフェネチル等のアルキル部分の炭素数が 1～4 であるアラキルが挙げられる。 $X^2$ としては好ましくは結合手が挙げられる。

$B^2$ としては上記一般式 (I) の  $B^1$  と同じものが挙げられるが、好ましくはメチレン、エチレンが挙げられる。

$Y^2$ は結合手又は酸素原子であり、そして  $C^2$ は置換基を有していても良いベンゼン環、キノリン環、インドール環又はベンゾチオフェン環である。ここで置換基としては上記  $A^2$  で述べたものと同じものが挙げられる。

次に、上記一般式 (IV) で表されるチアゾリジン誘導体において、記号で表された基のそれぞれの具体例を示す。

$A^3$ は置換基を有していても良いフェニル又はオキサゾリルあり、そして置換基としては上記一般式 (I) の  $A^1$  で述べたものと同じものが挙げられる。好ましい

置換基としては、メチル、エチル、プロピル又はイソプロピル等の炭素数1～6のアルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ又はイソプロポキシ等の炭素数1～6のアルコキシ、トリフルオロメチル等の1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～6のアルキル、トリフルオロメトキシ等の1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～6のアルコキシ、水酸基、フェニルが挙げられる。

$A^3CH_2O-$ の置換位置はキノリン環の6又は7位が好ましく、そして2, 4-チアゾリジンジオン-5-イルメチルの置換位置はキノリン環の3位が好ましい。

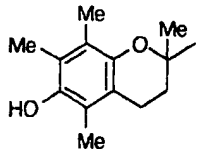
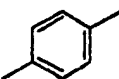
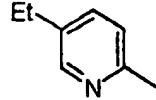
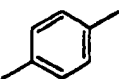
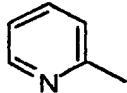
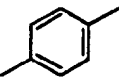
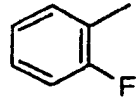
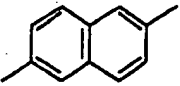
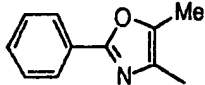
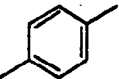
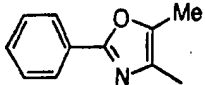
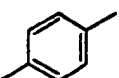
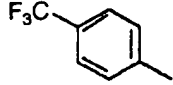
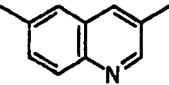
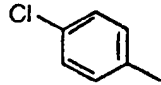
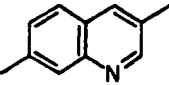
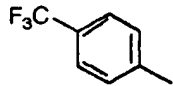
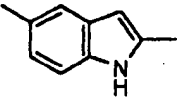
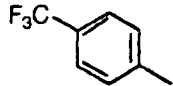
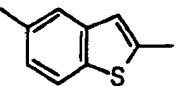
上記一般式(I)で表される化合物及び一般式(III)で表されるチアゾリジン誘導体はたとえば特開昭61-267580、特開昭60-51189又はWO 96/12719等に記載の合成法により製造することができる。

尚、上記一般式(I)で表される化合物及び一般式(III)で表されるチアゾリジン誘導体には不斉炭素原子を有するものもあるが(例えば、一般式(III)で表されるチアゾリジン誘導体ではチアゾリジン環の5位)、これらの光学活性体、ラセミ体等も上記一般式に含まれ、更にシス、トランスの幾何異性体も存在する場合があるがこれらの異性体等も上記一般式中に含まれる。

又、上記一般式(I)で表される化合物及び一般式(III)で表されるチアゾリジン誘導体は所望により薬理学的に許容しうる塩として用いることができ、塩基の塩としてはナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、メチルアミン塩等の有機アミン塩等が挙げられ、酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩等の鉱酸塩、フマル酸塩、酢酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。

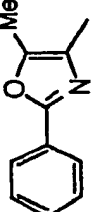
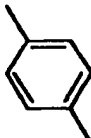
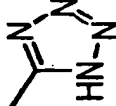
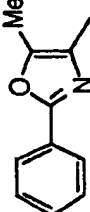
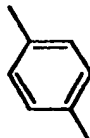
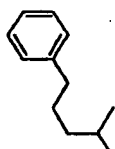
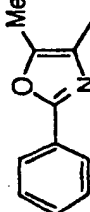
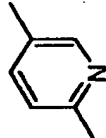
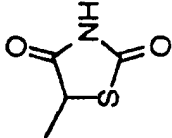
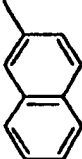

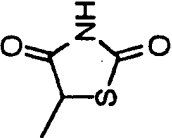
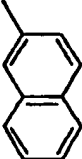
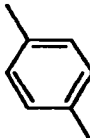
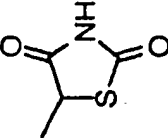
有効成分である一般式(III)で表されるチアゾリジン誘導体の代表化合物例を表1に示す。

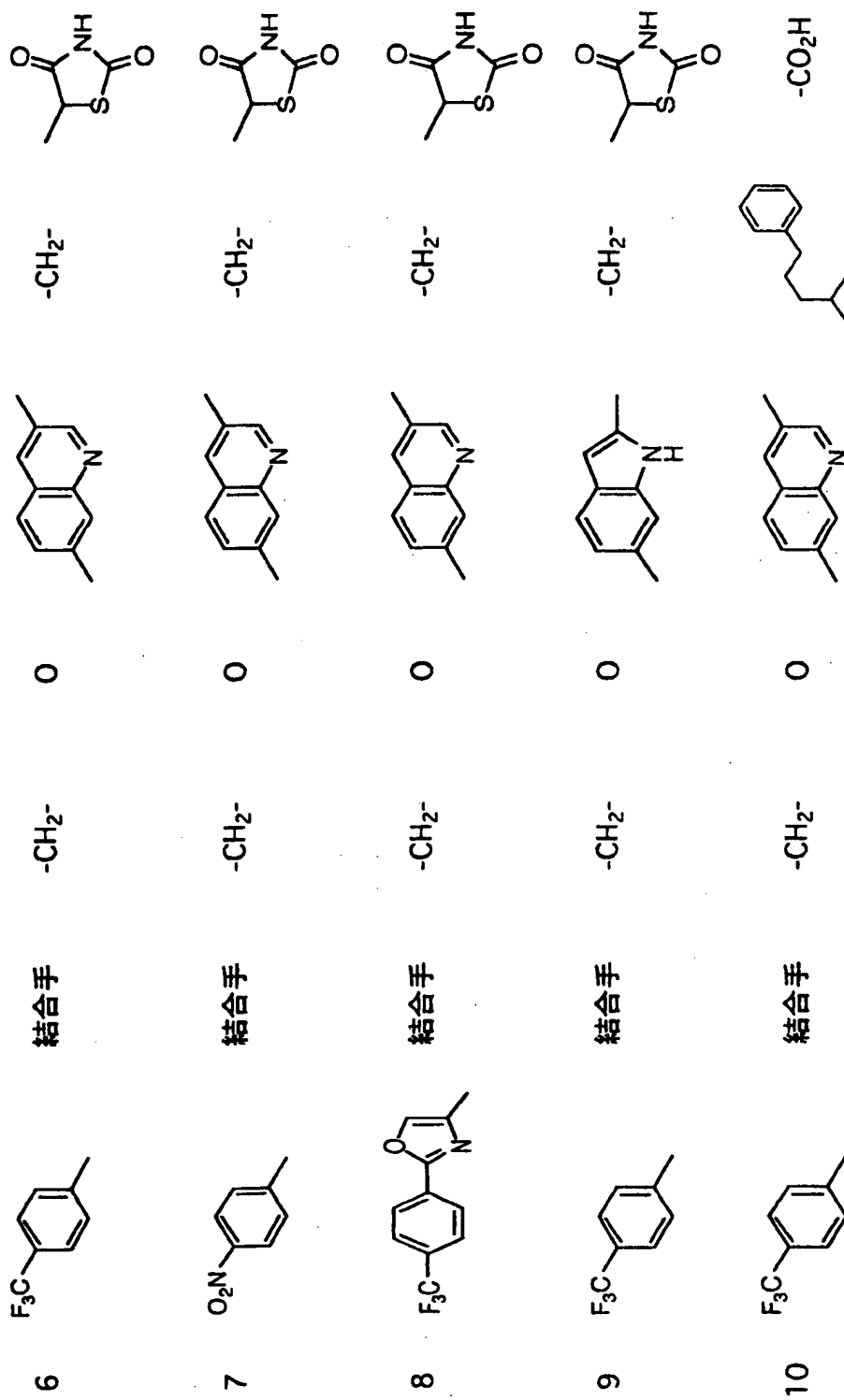
表 1

	A <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>	B <sup>2</sup>	Y <sup>2</sup>	C <sup>2</sup>
1		結合手	-CH <sub>2</sub> -	0	
2		結合手	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	0	
3		-NMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	0	
4		結合手	-CH <sub>2</sub> -	0	
5		結合手	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	0	
6		結合手	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	結合手	
7		結合手	-CH <sub>2</sub> -	0	
8		結合手	-CH <sub>2</sub> -	0	
9		結合手	-CH <sub>2</sub> -	0	
10		結合手	-CH <sub>2</sub> -	0	

有効成分である一般式 (I) で表される化合物 (但し、一般式 (III) で表されるチアゾリジン誘導体を除く) の代表化合物例を表 2 に示す。

表 2

	A'	X'	B'	Y'	C'	D	E
1		結合手	$-(CH_2)_2-$	O		$-(CH_2)_3-$	
2		結合手	$-(CH_2)_2-$	O			$-CO_2H$
3		結合手	$-(CH_2)_2-$	O		$-CH_2-$	
4		結合手	$-CH_2-$	結合手		$-CH_2-$	
5		結合手	$-(CH_2)_3-$	結合手		$-CH_2-$	



次に本発明の薬理実験結果について述べる。

本発明の有効成分である一般式 (I) で表される化合物または一般式 (III) で表されるチアゾリジン誘導体が内臓脂肪減少作用内臓脂肪の蓄積抑制作用及び体脂肪改善作用を有することは後記実施例 1 乃至 4 から明らかになった。

即ち、本発明の有効成分である 5 - [ [ 7 - ( 4 - トリフルオロメチル ) ベンジルオキシ - 3 - キノリル ] メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオン ( 化合物 1 ) をラットに投与 ( 100 mg / kg ) したところコントロールに対し 72 % の腸間膜周囲脂肪細胞の小型化作用 ( 後記実施例 1 ) を有することが明らかになった。

又同じ薬物について腸間膜脂肪組織重量の減少作用 ( 後記実施例 2 ) の試験を行ったところ脂肪組織重量の減少が用量依存的に認められた。

更に本発明の有効成分である 5 - [ ( 7 - ベンジルオキシ - 3 - キノリル ) メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオン ( 化合物 7 ) を K K A y 雄性マウスに投与し、体脂肪分布改善作用 ( 後記実施例 3 ) を測定した結果、対照群に比べ有意に体脂肪分布改善作用が認められ、

、また同じ薬物を用いた腸間膜脂肪小型化作用 ( 後記実施例 4 ) に関する実験を行ったところ、対照群に比べ有意に腸間膜脂肪小型化作用が認められた。

従って、一般式 (I) で表される化合物または一般式 (III) で表されるチアゾリジン誘導体を有効成分として含有する薬物は内臓脂肪の減少剤、内臓脂肪の蓄積の抑制剤及び体脂肪分布改善剤として有用である。

尚、一般式 (III) で表されるチアゾリジン誘導体のうち、C<sup>2</sup>がキノリンであるチアゾリジン誘導体 ( WO 96 / 12719 ) 及び C<sup>2</sup>がインドール又はベンゾチオフェンであるチアゾリジン誘導体 ( 特願平 8 - 99084 ) は、本発明者らの研究に関わるものであるが、これらの化合物は血糖降下作用の他、脂質改善作用を有している。

一般式 (I) で表される化合物又は一般式 (III) で表されるチアゾリジン誘導体を有効成分として含有する内臓脂肪減少剤、内臓脂肪の蓄積抑制剤及び体脂肪分布改善剤は、錠剤、カプセル剤、顆粒剤等の経口剤として又は注射剤、坐剤等の非経口投与剤として使用できる。

これらの調剤には、医薬品製剤の通常の製造の際用いられるブドウ糖、乳糖等の賦形剤、デンプン、カルボキシメチルセルロース カルシウム (CMC-Ca) 等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ポリビニルピロリドン (PVP) 等の結合剤、タルク、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、希釈剤、色素等が用いられる。

投与量は、通常成人において、有効成分である一般式 (I) で表される化合物又は一般式 (III) で表されるチアゾリジン誘導体を注射剤では1日約0.1mg～100mg、経口投与では1日約1mg～10.0gであるが、年齢、症状等により増減することができる。

尚、内臓脂肪を減少させる為には一般式 (I) で表される化合物又は一般式 (III) で表されるチアゾリジン誘導体を有効成分とする製剤の投与による薬物療法の単独療法の外、本製剤と食事療法、運動療法などとの併用療法を行うことも可能である。

#### [実施例]

次に、実施例により本発明を更に詳細に説明する。

##### 実施例1 腸間膜脂肪細胞の小型化作用

###### 試験方法

5週齢のSD系雌ラットを1群4～5匹とし、1%メチルセルロース水溶液 (対照群) または薬物を懸濁した同溶液を1日4週間反復経口投与した。投与終了後屠殺・解剖し、各個体の腸間膜周囲脂肪組織をパラフィン切片標本とし、ヘマトキシリン-エオジン染色を施した。各個体の脂肪組織からランダムに写真を撮影し、その領域の脂肪細胞1個あたりの面積を測定した。各個体の1個あたり脂肪細胞の面積を対照群の平均値を100%として換算し、各群の平均値を算出した。

###### 試験結果

試験結果を下記の表3に示す。

表 3 腸管膜細胞脂肪の小型化作用

薬物	投与量	例 数	細胞の面積比 (%)
コントロール	0	5	100
化合物1	100	5	72
化合物2	30	5	57
化合物3	30	4	64
化合物4	100	4	43
化合物5	100	5	72
化合物6	400	5	69

化合物1 : 5 - [ [ 7 - ( 4 - トリフルオロメチル ) ベンジルオキシ - 3 - キノリル ] メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオン

化合物2 : 5 - [ [ 5 - ( 4 - トリフルオロメチル ) ベンジルオキシ - 2 - インドリル ] メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオン

化合物3 : 5 - [ [ 6 - ( 4 - トリフルオロメチル ) ベンジルオキシ - 2 - インドリル ] メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオン

化合物4 : 5 - [ [ 6 - ( 4 - トリフルオロメチル ) ベンジルオキシ - 2 - ベンゾ [ b ] チエニル ] メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオン

化合物5 : 5 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - エチル - 2 - ビリジル ) エトキシ ] ベンジル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオン

化合物6 : 5 - [ 4 - [ ( 6 - ヒドロキシ - 2 , 5 , 7 , 8 - テトラメチルクロマン - 2 - イル ) メトキシ ] ベンジル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオン



表 3 から明らかなように（本発明の有効成分である一般式（I）で表される化合物又は一般式（III）で表されるチアゾリジン誘導体である）化合物 1 ～ 6 が腸間膜脂肪細胞の小型化作用を有することが明らかになった。

## 実施例 2 腸間膜脂肪組織重量の減少作用

### 試験方法

5 週齢の SD 系雌ラットを 1 群 5 匹とし、1 % メチルセルロース水溶液（対照群）または薬物を懸濁した同溶液を 1 日 1 回 13 週間反復経口投与した。投与終了後屠殺・解剖し、各個体の腸間膜脂肪組織の湿重量を測定した。体重 100 g あたりに補正した値を各個体の組織重量とし、各群の平均値を算出した。

### 試験結果

試験結果を下記の表 4 に示す。

表 4 腸間膜脂肪組織重量の減少作用

薬 物	投 与 量 (mg/kg)	例 数	脂肪組織重量 / 100 g 体重
コントロール	0	7	1.26
化合物 1	10	7	1.00
化合物 1	30	7	0.92
化合物 1	100	7	0.78
化合物 5	100	7	1.05

化合物 1 : 5 - [ [ 7 - ( 4 - トリフルオロメチル ) ベンジルオキシ - 3 - キ  
ノリル ] メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオン

化合物 5 : 5 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - エチル - 2 - ビリジル ) エトキシ ] ベンジ  
ル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオン

表 4 から明らかなように ( 本発明の有効成分である一般式 ( I ) で表される化  
合物又は一般式 ( III ) で表されるチアゾリジン誘導体である ) 化合物 1 及び 5 が  
腸間膜脂肪組織重量の減少作用を有することが明らかになった。

### 実施例 3 体脂肪分布改善作用

16 週齢の K K A y 雄性マウスを 1 群 4 ~ 5 匹とし、試験物質を 15 日間混餌  
投与した。投与終了後、屠殺・解剖し、各個体の腸間膜脂肪組織と背部皮下脂肪  
の湿重量を測定した。腸間膜脂肪組織重量を背部皮下脂肪組織重量で除した値を  
m / s 比とし、これを体脂肪分布の指標とした。各群の平均値を下記の表 5 に示  
す。

表 5 体脂肪分布改善作用

試 験 物 質	投 与 量	例 数	m / s 比
対照群		5	0. 5 7 4
化合物 6	0. 3 %	4	0. 5 4 1
化合物 7	0. 1 %	5	0. 4 5 4

化合物 6 : 5 - [ 4 - [ ( 6 - ヒドロキシ - 2 , 5 , 7 , 8 - テトラメチルク  
ロマン - 2 - イル ) メトキシ ] ベンジル ] - 2 , 4 - チアゾリジン  
ジオン

化合物 7 : 5 - [ ( 7 - ベンジルオキシ - 3 - キノリル ) メチル ] - 2 , 4 -  
チアゾリジンジオン

表 5 から明らかなように ( 本発明の有効成分である一般式 ( I ) で表される化  
合物又は一般式 ( III ) で表されるチアゾリジン誘導体である ) 化合物 6 及び 7 が  
体脂肪分布改善作用を有することが明らかになった。

#### 実施例 4 腸間膜脂肪小型化作用

16 週齢の d b / d b 雌性マウスを 1 群 5 匹とし、1 % メチルセルロース水溶  
液 ( 対照群 ) または試験物質を懸濁した同溶媒を 1 日 1 回 16 日間反復経口投与  
した。投与終了後、屠殺・解剖し、各個体の腸間膜周囲脂肪組織をパラフィン切  
片標本とし、ヘマトキシリン - エオジン染色を施した。光学顕微鏡写真撮影装置  
にてカラーリバーサルフィルムに腸間膜脂肪細胞を一個体当たり、2 枚撮影し、  
脂肪細胞の 1 細胞当たりの面積をコンピュータによる画像解析により計測し各個  
体の平均細胞サイズを算出した。各群の平均値を下記の表 6 に示す。

表 6 腸間膜脂肪小型化作用

試 験 物 質	投 与 量 (mg/kg)	例 数	細 胞 面 積 ( $\mu\text{m}^2$ )
対照群		5	3921
化合物 7	100	5	3397

化合物 7 : 5 - [ ( 7 - ベンジルオキシ - 3 - キノリル ) メチル ] - 2 , 4 -  
チアゾリジンジオン

表 6 から明らかなように ( 本発明の有効成分である一般式 ( I ) で表される化合物又は一般式 ( III ) で表されるチアゾリジン誘導体である ) 化合物 7 が腸間膜脂肪小型化作用を有することが明らかになった。

#### 実施例 5 製剤例 (錠剤)

下記の成分を含有する錠剤 ( 2 2 0 m g )

活性物質	5 0 m g
乳糖	1 0 3
デンプン	5. 0
ステアリン酸マグネシウム	2
ヒドロキシプロピルセルロース	1 5

#### 実施例 6 製剤例 (カプセル剤)

下記の成分を含有するカプセル剤 ( 3 5 0 m g )

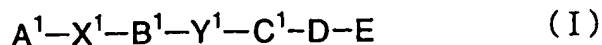
活性物質	4 0 m g
乳糖	2 0 0
デンプン	7 0
ポリビニルピロリドン	5
結晶セルロース	3 5

#### [発明の効果]

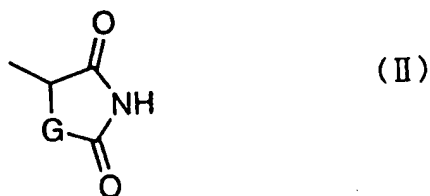
一般式 ( I ) で表される化合物又は一般式 ( III ) で表されるチアゾリジン誘導体は内臓脂肪の減少剤、内臓脂肪の蓄積の抑制剤及び体脂肪分布改善剤として有用である。

## 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式 (I)、



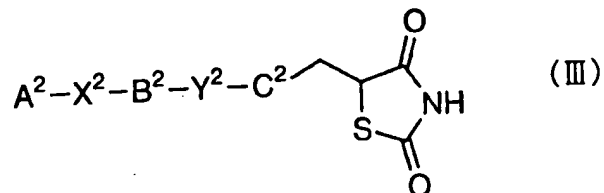
(式中、 $A^1$ は置換基を有していても良いシクロアルキル、アリール又は複素環を表し、 $X^1$ は結合手、酸素原子、硫黄原子又は $N(R^1)$ を表し、ここで $R^1$ は水素原子、アルキル又はアラルキルを表し、 $B^1$ は置換基を有していても良いアルキレン鎖を表し、 $Y^1$ は結合手、酸素原子、硫黄原子又は $N(R^2)$ を表し、ここで $R^2$ は水素原子、アルキル又はアラルキルを表し、 $C^1$ は置換基を有していても良い二価のアリール、単環式不飽和炭化水素又は複素環を表し、 $D$ は置換基を有していても良いアルキレン鎖を表し、そして $E$ はカルボン酸、その等価体または次の一般式 (II)、



で表される複素環を表す。ここで、 $G$ は酸素原子又は硫黄原子を表す。)

で表される化合物を有効成分として含有する内臓脂肪減少剤。

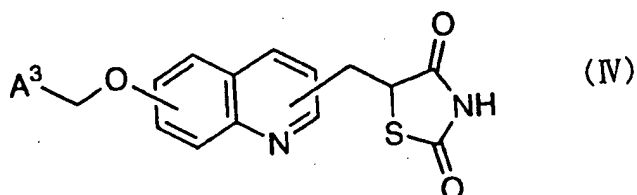
## 2. 一般式 (III)、



(式中、 $A^2$ は置換基を有していても良いフェニル、ビリジル、オキサゾリル又はクロマニルを表し、 $X^2$ は結合手又はN( $R^3$ )を表し、ここで $R^3$ は水素原子、アルキル又はアラルキルを表し、 $B^2$ は置換基を有していても良いアルキレン鎖を表し、 $Y^2$ は結合手又は酸素原子を表し、そして $C^2$ は置換基を有していても良いベンゼン環、キノリン環、インドール環又はベンゾチオフェン環を表す。)

で表されるチアゾリジン誘導体を有効成分として含有する内臓脂肪減少剤。

### 3. 一般式 (IV)



(式中、 $A^3$ は置換基を有していても良いフェニルまたはオキサゾリルを表す。)  
で表されるチアゾリジン誘導体を有効成分として含有する内臓脂肪減少剤。

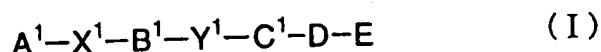
4. 5-[(7-ベンジルオキシ-3-キノリル)メチル]-2,4-チアゾリジンジオンを有効成分として含有する内臓脂肪減少剤。

5. 5-[4-[(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イル)メトキシ]ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオンを有効成分として含有する内臓脂肪減少剤。

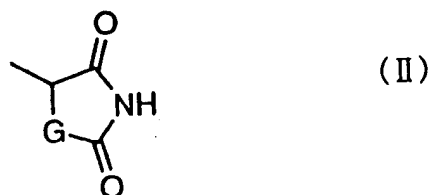
6. 5-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオンを有効成分として含有する内臓脂肪減少剤。

7. 5-[4-[2-(メチル-2-ビリジールアミノ)エトキシ]ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオンを有効成分として含有する内臓脂肪減少剤。

## 8. 一般式 (I)、



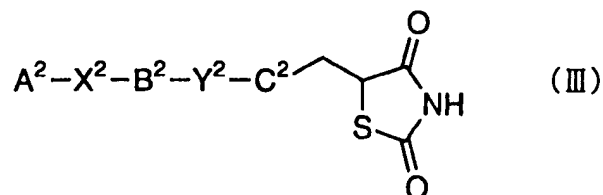
(式中、 $A^1$ は置換基を有していても良いシクロアルキル、アリール又は複素環を表し、 $X^1$ は結合手、酸素原子、硫黄原子又は $N(R^1)$ を表し、ここで $R^1$ は水素原子、アルキル又はアラルキルを表し、 $B^1$ は置換基を有していても良いアルキレン鎖を表し、 $Y^1$ は結合手、酸素原子、硫黄原子又は $N(R^2)$ を表し、ここで $R^2$ は水素原子、アルキル又はアラルキルを表し、 $C^1$ は置換基を有していても良い二価のアリール、単環式不飽和炭化水素又は複素環を表し、 $D$ は置換基を有していても良いアルキレン鎖を表し、そして $E$ はカルボン酸、その等価体または次の一般式 (II)、



で表される複素環を表す。ここで、 $G$ は酸素原子又は硫黄原子を表す。)

で表される化合物を有効成分として含有する内臓脂肪の蓄積抑制剤。

## 9. 一般式 (III)、

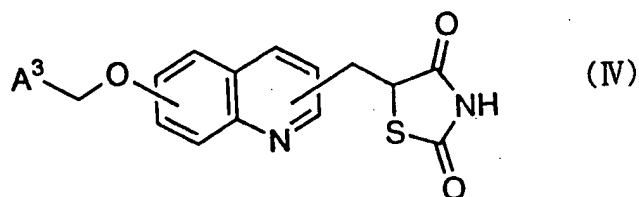


(式中、 $A^2$ は置換基を有していても良いフェニル、ピリジル、オキサゾリル又はクロマニルを表し、 $X^2$ は結合手又は $N(R^3)$ を表し、ここで $R^3$ は水素原子、

アルキル又はアラルキルを表し、 $B^2$ は置換基を有していても良いアルキレン鎖を表し、 $Y^2$ は結合手又は酸素原子を表し、そして $C^2$ は置換基を有していても良いベンゼン環、キノリン環、インドール環又はベンゾチオフェン環を表す。)

で表されるチアゾリジン誘導体を有効成分として含有する内臓脂肪の蓄積抑制剤。

#### 10. 一般式 (IV)



(式中、 $A^3$ は置換基を有していても良いフェニルまたはオキサゾリルを表す。)

で表されるチアゾリジン誘導体を有効成分として含有する内臓脂肪の蓄積抑制剤。

11. 5-[(7-ベンジルオキシ-3-キノリル)メチル]-2,4-チアゾリジンジオンを有効成分として含有する内臓脂肪の蓄積抑制剤。

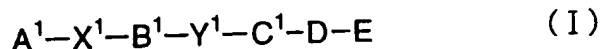
12. 5-[4-[(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イル)メトキシ]ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオンを有効成分として含有する内臓脂肪の蓄積抑制剤。

13. 5-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオンを有効成分として含有する内臓脂肪の蓄積抑制剤。

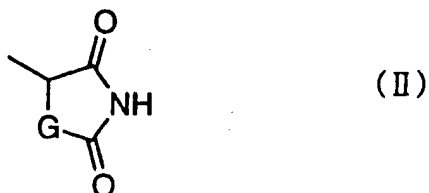
14. 5-[4-[2-(メチル-2-ビリジルアミノ)エトキシ]ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオンを有効成分として含有する内臓脂肪の蓄積抑制剤。



## 15. 一般式 (I)、



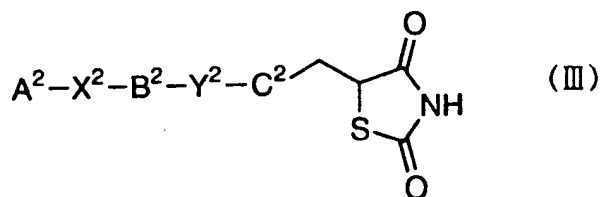
(式中、 $A^1$ は置換基を有していても良いシクロアルキル、アリール又は複素環を表し、 $X^1$ は結合手、酸素原子、硫黄原子又は $N(R^1)$ を表し、ここで $R^1$ は水素原子、アルキル又はアラルキルを表し、 $B^1$ は置換基を有していても良いアルキレン鎖を表し、 $Y^1$ は結合手、酸素原子、硫黄原子又は $N(R^2)$ を表し、ここで $R^2$ は水素原子、アルキル又はアラルキルを表し、 $C^1$ は置換基を有していても良い二価のアリール、単環式不飽和炭化水素又は複素環を表し、 $D$ は置換基を有していても良いアルキレン鎖を表し、そして $E$ はカルボン酸、その等価体または次の一般式 (II)、



で表される複素環を表す。ここで、 $G$ は酸素原子又は硫黄原子を表す。)

で表される化合物を有効成分として含有する体脂肪分布改善剤。

## 16. 一般式 (III)、

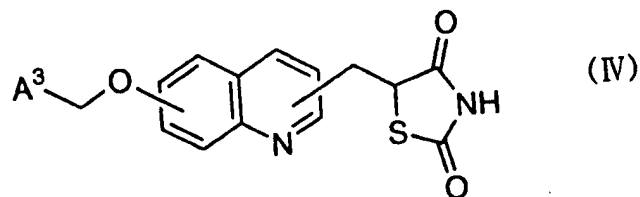


(式中、 $A^2$ は置換基を有していても良いフェニル、ピリジル、オキサゾリル又はクロマニルを表し、 $X^2$ は結合手又は $N(R^3)$ を表し、ここで $R^3$ は水素原子、

アルキル又はアラルキルを表し、 $B^2$ は置換基を有していても良いアルキレン鎖を表し、 $Y^2$ は結合手又は酸素原子を表し、そして $C^2$ は置換基を有していても良いベンゼン環、キノリン環、インドール環又はベンゾチオフェン環を表す。)

で表されるチアゾリジン誘導体を有効成分として含有する体脂肪分布改善剤。

#### 17. 一般式 (IV)



(式中、 $A^3$ は置換基を有していても良いフェニルまたはオキサゾリルを表す。)

で表されるチアゾリジン誘導体を有効成分として含有する体脂肪分布改善剤。

18. 5-[(7-ベンジルオキシ-3-キノリル)メチル]-2,4-チアゾリジンジオンを有効成分として含有する体脂肪分布改善剤。

19. 5-[4-[ (6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イル)メトキシ]ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオンを有効成分として含有する体脂肪分布改善剤。

20. 5-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオンを有効成分として含有する体脂肪分布改善剤。

21. 5-[4-[2-(メチル-2-ビリジールアミノ)エトキシ]ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオンを有効成分として含有する体脂肪分布改善剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04051

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/19, A61K31/195, A61K31/38, A61K31/42, A61K31/425  
A61K31/47

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/42, A61K31/425, A61K31/47

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 62-226971, A (Dr. Karl Thomae GmbH.), October 5, 1987 (05. 10. 87), Full text, particularly page 29, lower left column & EP, 239815, A1 & US, 4886814, A	2-7, 9-14, 16-21
X	EP, 708098, A1 (Sankyo Co., Ltd.), April 24, 1996 (24. 04. 96), Particularly page 5 & JP, 9-48779, A	2-7, 9-14, 16-21
X	WO, 95/07697, A2 (Warner-Lambert Co.), May 23, 1995 (23. 05. 95), Particularly page 43C & EP, 719143, A1 & US, 5602133, A & JP, 9-502722, A	2-7, 9-14, 16-21
Y	WO, 96/12719, A1 (Nippon Chemiphar Co., Ltd.), May 2, 1996 (02. 05. 96), Full text & EP, 787725, A1 & JP, 9-100280, A	2-7, 9-14, 16-21

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

January 29, 1998 (29. 01. 98)

Date of mailing of the international search report

February 10, 1998 (10. 02. 98)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04051

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO, 95/07694, A1 (Sankyo Co., Ltd.), May 23, 1995 (23. 05. 95), Full text & EP, 719140, A1 & US, 5478852, A & JP, 9-502727, A	2-7, 9-14, 16-21
Y	JP, 6-510286, A (The Upjohn Co.), November 17, 1994 (17. 11. 94), Full text & WO, 93/03724, A1 & EP, 601001, A1	2-7, 9-14, 16-21
Y	WO, 96/29405, A2 (Ligand Pharmaceuticals Inc.), September 26, 1996 (26. 09. 96), Particularly pages 63, 81, 82 (Family: none)	2-7, 9-14, 16-21
Y	JP, 7-309852, A (Adir et Co.), November 28, 1995 (28. 11. 95), Full text & EP, 593348, A1 & US, 5478853, A & US, 5506245, A	2-7, 9-14, 16-21
Y	JP, 61-267580, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), November 27, 1986 (27. 11. 86), Full text & EP, 193256, A1 & US, 4687777, A	2-7, 9-14, 16-21
Y	JP, 60-51189, A (Sankyo Co., Ltd.), March 22, 1985 (22. 03. 85), Full text & EP, 139421, A1 & US, 4572912, A	2-7, 9-14, 16-21
Y	JP, 57-59880, A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), April 10, 1982 (10. 04. 82), Full text (Family: none)	2-7, 9-14, 16-21
Y	JP, 56-57775, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), May 20, 1981 (20. 05. 81), Full text & EP, 27957, A1 & US, 4348403, A	2-7, 9-14, 16-21
P,X	JP, 9-169746, A (Sankyo Co., Ltd.), February 18, 1997 (18. 02. 97), Particularly Claim 35 & WO, 96/38427, A1	2-7, 9-14, 16-21
P,X	JP, 9-221481, A (Sankyo Co., Ltd.), August 26, 1997 (26. 08. 97), Particularly Claim 40 (Family: none)	2-7, 9-14, 16-21
P,Y	JP, 9-169746, A (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), June 30, 1997 (30. 06. 97), Full text & WO, 97/22600, A1	2-7, 9-14, 16-21

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04051

**Box I** Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1, 8, 15  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
The substituent E in the general formula (I) described in claims 1, 8, and 15 may represent a carboxylic acid or an equivalent thereto. In the specification, however, only chemicals comprising a thiazolidine or oxazolidine derivative as the active
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II** Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No. I of continuation of first sheet (1)

ingredient are described and no mention is made of a compound wherein the substituent E represents a carboxylic acid or an equivalent thereto. Therefore, claims 1, 8, and 15 are inadequately supported by the description.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>o</sup> A61K31/19, A61K31/195, A61K31/38, A61K31/42, A61K31/425, A61K31/47		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>o</sup> A61K31/42, A61K31/425, A61K31/47		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CA (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P, 62-226971, A (ドクトル カール トーメー ゲ ゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 5. 10月. 1987 (05. 10. 87), 公報全文、特に、第 29頁左下欄 & EP, 239815, A1 & US, 4886814, A	2-7, 9-14, 16- 21
X	EP, 708098, A1 (SANKYO COMPANY LIMITED) 24. 04. 96, 特に、第5頁 & J P, 9-48779, A	2-7, 9-14, 16- 21
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		
の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	29. 01. 98	国際調査報告の発送日 10.02.98
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 弘實謙二 印	4C 9455
電話番号 03-3581-1101 内線 3454		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 95/07697, A2 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 23. 05. 95, 特に、第43頁C. & EP, 719143, A1 & US, 5602133, A & JP, 9-502722, A	2-7, 9-14, 16-21
Y	WO, 96/12719, A1 (NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD.) 02. 05. 96, 公報全文 & EP, 787725, A1 & JP, 9-100280, A	2-7, 9-14, 16-21
Y	WO, 95/07694, A1 (SANKYO COMPANY, LIMITED) 23. 05. 95, 公報全文 & EP, 719140, A1 & US, 5478852, A & JP, 9-502727, A	2-7, 9-14, 16-21
Y	JP, 6-510286, A (ジ・アップジョン・カンパニー) 17. 11月. 1994 (17. 11. 94), 公報全文 & WO, 93/03724, A1 & EP, 601001, A1	2-7, 9-14, 16-21
Y	WO, 96/29405/A2 (LIGAND PHARMACEUTICALS INCORPORATED), 26. 09. 96, 特に、第63, 81-82頁 (ファミリーなし)	2-7, 9-14, 16-21
Y	JP, 7-309852, A (アディール エ コンパニー) 28. 11月. 1995 (28. 11. 95), 公報全文 & EP, 593348, A1 & US, 5478853, A & US, 5506245, A	2-7, 9-14, 16-21
Y	JP, 61-267580, A (武田薬品工業株式会社) 27. 11月. 1986 (27. 11. 86), 公報全文 & EP, 193256, A1 & US, 4687777, A	2-7, 9-14, 16-21
Y	JP, 60-51189, A (三共株式会社) 22. 3月. 1985 (22. 03. 85), 公報全文 & EP, 139421, A1 & US, 4572912, A	2-7, 9-14, 16-21
Y	JP, 57-59880, A (協和醗酵工業株式会社) 10. 4月. 1982 (10. 04. 82), 公報全文 (ファミリーなし)	2-7, 9-14, 16-21
Y	JP, 56-57775, A (武田薬品工業株式会社) 20. 5月. 1981 (20. 05. 81), 公報全文 & EP, 27957, A1 & US, 4348403, A	2-7, 9-14, 16-21
P, X	JP, 9-169746, A (三共株式会社) 18. 2月. 1997 (18. 02. 97), 特に、請求項35 & WO, 96/38427, A1	2-7, 9-14, 16-21
P, X	JP, 9-221481, A (三共株式会社) 26. 8月. 1997 (26. 08. 97), 特に、請求項40 (ファミリーなし)	2-7, 9-14, 16-21
P, Y	JP, 9-169746, A (杏林製薬株式会社) 30. 6月. 1997 (30. 06. 97), 公報全文 & WO, 97/22600, A1	2-7, 9-14, 16-21



## 第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 1 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☒ 請求の範囲 1, 8, 15 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、  
請求の範囲 1、8 及び 15 に記載される一般式 (I) における置換基 E は、カルボン酸及びその等価体を取りうるが、明細書にはチアゾリジン又はオキサゾリジン誘導体を有効成分とする薬剤についての記載があるのみで、上記置換基 E がカルボン酸及びその等価体を取りうる化合物の場合については何ら記載がなく、したがって、請求の範囲 1、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

(第 I 欄 2. の続き)  
8 及び 15 は、明細書により十分裏付けされていない。